

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-074829

(43)Date of publication of application : 14.03.2000

(51)Int.Cl.

G01N 21/35

A61B 5/145

A61B 10/00

(21)Application number : 10-248732

(71)Applicant : MITSUI CHEMICALS INC

(22)Date of filing : 02.09.1998

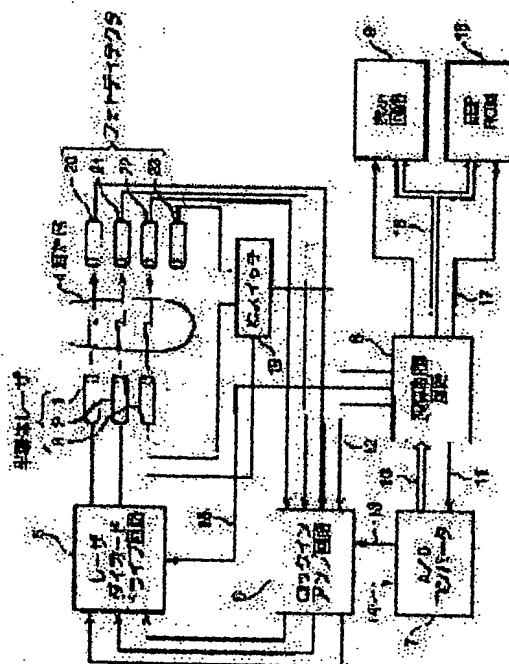
(72)Inventor : MOCHIZUKI SHIGEKI

(54) GLUCOSE SENSOR

(57)Abstract

PROBLEM TO BE SOLVED: To measure precisely a glucose concentration in blood uncontactedly to an organism without collecting the blood.

SOLUTION: This glucose sensor is equipped with light emitting means 1, 2, 3 for irradiating, to an organism, the light having a wavelength of λ_1 in an absorption wavelength band of glucose, the light having a wavelength of λ_2 out of the absorption wavelength band of glucose, and the light having a wavelength of λ_3 in an infrared wavelength band for measuring a blood stream quantity in a light irradiation part, detection means 20, 21, 22 for detecting intensities of the lights having three wavelengths transmitted or reflected from the organism, an operation means 8 for obtaining the ratio of light intensities between λ_1 and λ_2 , a detection means 23 for measuring an organism temperature, an operation means for calculating the temperature of the light irradiation part from the detection means 23 and for executing temperature correction of the glucose quantity, an operation means for calculating the blood stream quantity in the light irradiation part from the light of λ_3 , and an operation means 8 for calculating the glucose concentration in blood in the light irradiation part from the glucose concentration corrected by the temperature and the blood stream quantity.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2000-74829
(P2000-74829A)

(43) 公開日 平成12年3月14日 (2000.3.14)

(51) Int.Cl.⁷ 識別記号

G 0 1 N 21/35
A 6 1 B 5/145
10/00

F I

G 0 1 N 21/35
A 6 1 B 5/14
10/00

テ-マ-ト* (参考)

Z 2 G 0 5 9
3 1 0 4 C 0 3 8
E

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 4 頁)

(21) 出願番号 特願平10-248732

(22) 出願日 平成10年9月2日 (1998.9.2)

(71) 出願人 000005887

三井化学株式会社

東京都千代田区霞が関三丁目2番5号

(72) 発明者 望月 重樹

千葉県袖ヶ浦市長浦字拓二号580番32 三

井化学株式会社内

Fターム (参考) 2G059 AA06 BB13 CC16 EE01 EE11

GG01 GG03 HH01 HH06 KK01

MM01 NN02 NN10

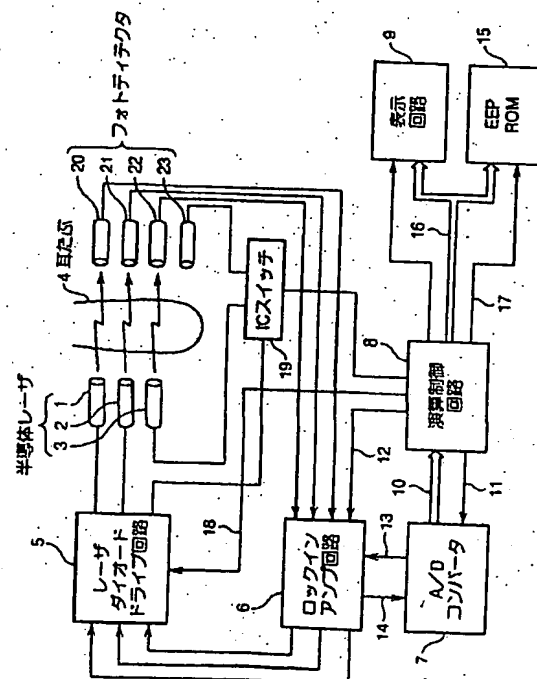
4C038 KK10 KL07 KX01

(54) 【発明の名称】 グルコースセンサー

(57) 【要約】

【課題】 血液を採取することなく、生体に非接触で血中のグルコース濃度を精度よく測定する。

【解決手段】 グルコースの吸収波長帯にある波長 λ_1 の光と、グルコースの吸収波長帯の外にある波長 λ_2 の光および光照射部位の血流量を測定するために赤外波長帯にある波長 λ_3 の光とを生体に照射するための光放出手段1、2、3と、生体から透過または反射した前記3つの波長の光の強度を検出する検出手段20、21、22と、前記 λ_1 と λ_2 の光強度の比を求める演算手段8と、生体温度を測定するための検出手段23と、この検出手段から上記光照射部位の温度を算出し上記グルコース量の温度補正をする演算手段と、前記 λ_3 の光から上記光照射部位の血流量を算出する演算手段と、前記温度補正したグルコース量と上記血流量から上記光照射部位の血中グルコース濃度を算出する演算手段8と、を備えるグルコースセンサーである。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 グルコースの吸収波長帯にある波長 $\lambda 1$ の光と、グルコースの吸収波長帯の外にある波長 $\lambda 2$ の光、および光照射部位の血流量を測定するために赤外波長帯にある波長 $\lambda 3$ の光とを生体に照射するための光放出手段と、生体から透過または反射した前記3つの波長の光の強度を検出する検出手段と、前記 $\lambda 1$ と $\lambda 2$ の光強度の比を求め、この比からグルコース量を求める演算手段と、生体温度を測定するための検出手段と、該生体温度から上記グルコース量の温度補正をする演算手段と、前記 $\lambda 3$ の光から上記光照射部位の血流量を算出する演算手段と、前記温度補正したグルコース量と上記血流量から上記光照射部位の血中グルコース濃度を算出する演算手段と、を備えたことを特徴とするグルコースセンサー。

【請求項2】 前記光放出手段の波長がそれぞれ $\lambda 1 = 1.5 \sim 1.6 \mu\text{m}$ 、 $\lambda 2 = 1.3 \sim 1.4 \mu\text{m}$ 、 $\lambda 3 = 0.80 \sim 0.85 \mu\text{m}$ の範囲内に設定したことを特徴とする請求項1に記載のグルコースセンサー。

【発明の詳細な説明】

【0001】

グルコース + フェリシアンイオン \rightarrow

グルコン酸 + フェロシアンイオン (1)

フェロシアンイオン \rightarrow

フェリシアンイオン + 電子 (2)

センサー部分は1回毎の使い捨てとなるが、この種のグルコースセンサーは、広く用いられている。

【0004】 一方レーザを使用したグルコース濃度測定が、文献Fresenius J. Anal. Chem. (1996) 354:306-310に記載されている。すなわち、2つの高出力レーザから放出されるレーザ光をグルコース溶液サンプルに入射させ、この2つの透過光をそれぞれ別の光検出器で電圧に変換する。この2つの電圧の位相を変化させて足し算をした値でグルコース量を求めている。また、第3のレーザを使用しこのレーザから放出されるレーザ光を、上記グルコース溶液サンプルに入射させ、透過光を第3の光検出器で電圧に変換する。この電圧値からサンプル温度を推定すると書かれている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら従来のグルコースセンサーでは、人の血液を得るためにどうしても人体の一部を傷つけて採取することがやむをえないこととなっていた。従って、頻繁に測定を必要としている患者には肉体的および精神的に大きな苦痛となっていた。また、傷口からの感染の危険性にも注意を払う必要があった。また、これまでもレーザを用いたグルコース濃度計は提案されているが測定精度が低く、高価であるなどの理由で血中グルコース濃度計としては一般には普及しなかった。

【0006】 本発明は上記のような問題を解決し、非侵

*【発明の属する技術分野】 本発明は人体などの生体の血液中のグルコース濃度を検出するセンサ装置に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 血液中のグルコース濃度を測定するために、これまではグルコース測定の都度、皮膚を傷つけて血液を抽出してグルコース濃度を測定していた。すなわち、体に傷をつけることによって得られた血液をセンサー先端部に接触させ、毛細管作用によって約 $3 \sim 5 \mu\text{l}$ の血液をセンサー内部に吸引することにより測定していた。センサー中には、グルコースの酸化反応を触媒する酵素としてグルコースオキシダーゼ、酸素反応系と電極間の電子伝達を担う電子伝動体としてフェリシアンイオンが含まれている。血液中のグルコースは、グルコースオキシダーゼによって酸化され、式1のようにグルコース量に比例したフェロシアンイオンが生成する。次に、式2のように生成したフェロシアンイオンを電極で酸化し、その酸化電流値からグルコース濃度を算出している。

20 【0003】

*

傷でグルコース濃度を測定できるようにすることを目的とするものである。特に、時間の経過とともに変化するグルコース濃度を精確に測定でき、しかも、簡易でリアルタイムに繰り返し使用できるグルコースセンサーを提供することを目的としている。

【0007】

【課題を解決するための手段】 本発明は、グルコースの吸収波長帯にある波長 $\lambda 1$ の光と、グルコースの吸収波長帯の外にある波長 $\lambda 2$ の光および光照射部位の血流量を測定するために赤外波長帯にある波長 $\lambda 3$ の光とを生体に照射するための光放出手段と、生体から透過または反射した前記3つの波長の光の強度を検出する検出手段と、前記 $\lambda 1$ と $\lambda 2$ の光強度の比を求め、この比からグルコース量を求める演算手段と、生体温度を測定するための検出手段と、この生体温度から上記グルコース量の温度補正をする演算手段と、前記 $\lambda 3$ の光から上記光照射部位の血流量を算出する演算手段と、前記温度補正したグルコース量と上記血流量から上記光照射部位の血中グルコース濃度を算出する演算手段と、を備えるグルコースセンサーである。本発明によれば、血液を採取することなく血中グルコース濃度を測定することができるので、被検者の負担が少なくすみ、またリアルタイムの測定が可能となり、時間とともに変化するグルコース濃度を測定することが出来る。またグルコースの吸収波長帯にある波長 $\lambda 1$ の光と、グルコースの吸収波長帯の外

にある波長 λ_2 の強度比からグルコース量を求め、かつ温度補正を行うので、測定装置や環境条件の変動による影響を受けにくくなり、正確な測定が可能となる。

【0008】また前記光放出手段の波長がそれぞれ $\lambda_1 = 1.5 \sim 1.6 \mu\text{m}$ 、 $\lambda_2 = 1.3 \sim 1.4 \mu\text{m}$ 、 $\lambda_3 = 0.80 \sim 0.85 \mu\text{m}$ の範囲内にあることが望ましい。これらの波長を用いることにより、精度の高い測定が可能となる。

【0009】

【発明の実施の形態】図1に本発明によるグルコースセンサを示す。これは人体の耳たぶ4の微細血管中を流れる血中グルコース濃度を測定するものである。第1半導体レーザ1の出射光の波長はグルコースの吸収波長帯にある $1.55 \mu\text{m}$ であり、耳たぶ4を透過して第1フォトディテクタ20で受光される。第2半導体レーザ2の出射光の波長はグルコースの吸収波長帯の外にある $1.33 \mu\text{m}$ であり、耳たぶ4を透過して第2フォトディテクタ21で受光される。第3半導体レーザ22は血流量を測定するためのもので、その出射光の波長は $0.83 \mu\text{m}$ であり、耳たぶ4を透過して第3フォトディテクタ22で受光される。血流量はドップラー効果を利用して測定するため、ヘモグロビンから反射した光ができるだけ減衰しないように生体組織内への透過性が良い赤外光を利用する。

【0010】上記レーザの照射部位の生体温度は、照射部位からの熱放射光を赤外線輻射温度計である第4フォトディテクタ23で受光することにより測定する。ICスイッチ19により照射部位の温度測定と、照射部位の血流量測定を切り替えて行う。本発明の実施の形態では、それぞれの光強度を検出するフォトディテクタからのそれぞれの信号をロックインアンプ6に導く。半導体レーザをドライブする回路5と、ロックインアンプ6で、各半導体レーザから出射された光がフォトディテクタに到達するまでに受ける外乱によるノイズを低減している。ここでは、 10kHz で変調をかけている。ロックインアンプ6で直流となったフォトディテクタアナログ電圧14は制御信号13に同期してA/Dコンバータ7に送られデジタル信号となる。デジタル信号10はA/Dコンバータ開始信号11と同期して演算制御回路8に送られる。演算制御回路では第1フォトディテクタ20、第2フォトディテクタ21、第3フォトディテクタ22および第4フォトディテクタ23の出力信号の絶対値に基づいて計算を行う。

【0011】測定を開始するには、まず前記半導体レーザから前記フォトダイオードの間に何も挿入しない状態で、あらかじめ定められたレベルに保つ校正動作を行う。具体的には前記フォトディテクタの出力電圧値と、EEPROM15に書き込まれている前記フォトディテクタの初期設定値とを比べて、差異がある場合には制御信号18を使って半導体レーザダイオードドライブ回路

5の半導体ドライブ電流を変えることにより前記フォトディテクタの電圧値とEEPROM15の設定値の初期値を常に一定の値にしてから測定を行う。

【0012】測定は前記半導体レーザ部分と前記フォトディテクタ部分とで人体の耳たぶ4を挟むように設置し、その時の各フォトディテクタ出力値を演算することにより、耳たぶ4のグルコース濃度を算出する。演算制御回路8ではEEPROMにあらかじめ書き込まれたグルコース濃度値とフォトディテクタ出力値の関係、およびグルコース溶液温度とフォトディテクタ出力値の関係を用いて演算を行い、グルコース量を算出する。図2にグルコース濃度と第1フォトディテクタ20の出力の関係をグルコース溶液を容器に入れた状態で測定した例として示す。また図3にグルコース溶液温度と第1フォトディテクタ20の出力の関係を例を示す。図3ではグルコース溶液温度が高くなるほど分子の伸縮運動が盛んになるため、光の吸収が小さくなり、グルコース溶液温度が高くなるとフォトディテクタの出力が大きくなる。温度補正を第4フォトディテクタ23から求めた温度で行い、そしてこのグルコース量を第3フォトディテクタ22から算出した血流量で除算して、その結果をデジタル信号16を通じて表示回路9に表示する。

【0013】演算の手順を以下に示す。人体からの熱放射の強度を第4フォトダイオード23から電圧値として取り込む。EEPROM15内のデータと比較し、上記人体の測定部位の温度を算出し、温度と第1フォトダイオード出力の補正係数 k を図3から求める。第3半導体レーザ3の出射光は耳たぶ4を透過して第3フォトディテクタ22で受光し、その出力値を取り込む。EEPROM15内のデータと前記出力値とを比較し血流量 V を算出する。第1半導体レーザ1の出射光は耳たぶ4を透過して第1フォトディテクタ20で受光し、その出力値を V_1 とする。第2半導体レーザ2の出射光は耳たぶ4を透過してフォトディテクタ2で受光し、その出力値を V_2 とする。上記半導体照射部位の温度補正を行ったグルコース量 X は次式で求まる。

$$【0014】X = k \cdot (1 - V_1/V_2)$$

前記照射部位のグルコース量 X を前記血流量 V で除算することにより血中グルコース濃度が求まる。このグルコース濃度値を表示回路9で表示する。本実施の形態では生体部位を透過した光を測定しているが、反射した光を測定することも可能である。

【0015】

【発明の効果】以上説明したように、本発明のグルコースセンサによれば、体内の血液を取り出すことなく、非侵襲で血中グルコース濃度を正確に、また、比較的安価な装置で計ることが実用化できるようになった。従って、これまでの測定毎に体内の血液を取り出す方法に比べ、苦痛を軽減できるようになった。また、連続モニタが可能となったため、正確な糖尿病管理が可能となる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明に係る全体の構成図である。

【図2】グルコース濃度とフォトディテクタ出力との関係の1例を示すグラフである。

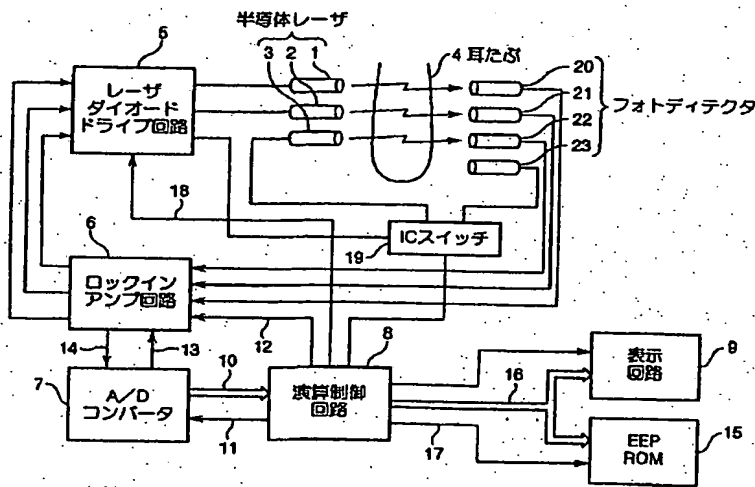
【図3】グルコース溶液温度とフォトディテクタ出力との関係の1例を示すグラフである。

【符号の説明】

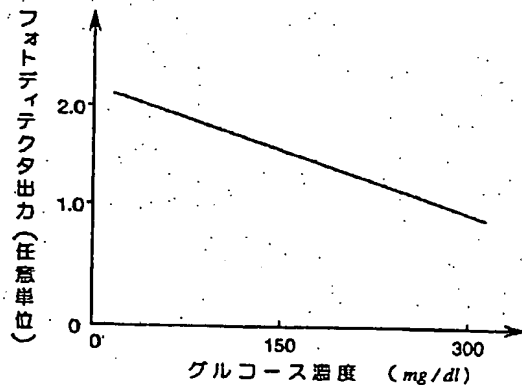
- 1、2、3・・・半導体レーザ
4・・・耳たぶ
5・・・半導体レーザのドライブ回路
6・・・ロックインアンプ回路

- *7・・・A/Dコンバータ
8・・・演算制御回路
9・・・表示回路
10・・・デジタル信号
11・・・A/Dコンバータ開始信号
12、13、17、18・・・制御信号
14・・・フォトディテクタアナログ出力
15・・・EEPROM
16・・・デジタル信号
19・・・ICスイッチ
*20、21、22、23・・・フォトディテクタ

【図1】



【図2】



【図3】

